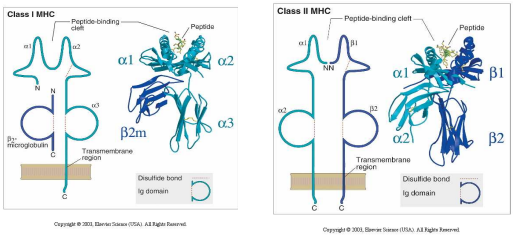
GENETICA dell'MHC

Lezione 9 giovedì 15-03-2012

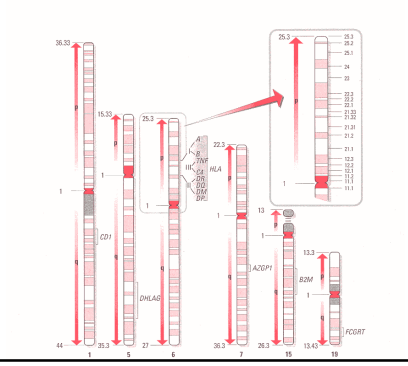
CORSO MEDICINA E CHIRURGIA II ANNO II SEMESTRE
AA 2011-2012

Le molecole MHC sono i recettori delle APC che legano l'antigene proteico processato in peptidi e lo presentano al TCR

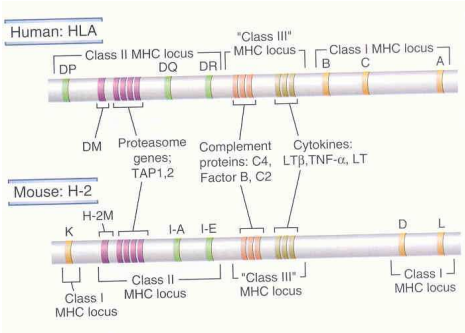
Struttura schematica delle molecole MHC:



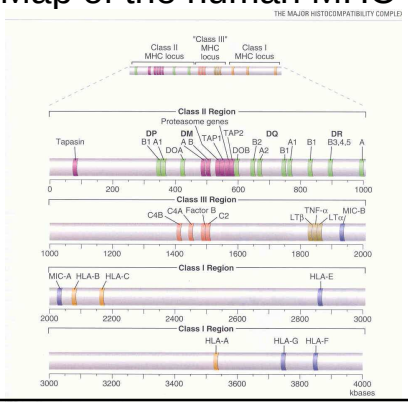
Collocazione dei geni MHC e dei geni MHC-relati sui cromosomi umani



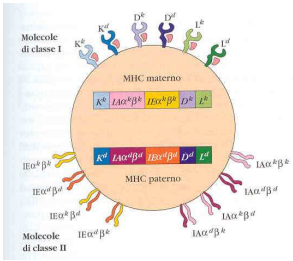
Human and mouse MHC region



Map of the human MHC

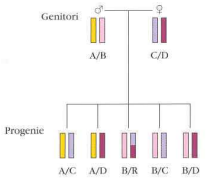


I geni MHC sono espressi in maniera codominante



Ereditarietà dell'MHC nell'uomo

(c) Ereditarietà degli aplotipi MHC all'interno di una famiglia umana



(d) La ricombinazione degli aplotipi materni dà origine a un nuovo aplotipo (R)

	Alleli HLA					
	A	B	C	DR	DQ	DP
A	1	7	w3	2	1	1
B	2	8	w2	3	2	2
Aplotipi C	3	44	w4	4	1	3
D	11	35	w1	7	3	4
R	3	44	w4	7	3	4

Corrispondenza tra gli esoni dei geni MHC e i domini della struttura proteica

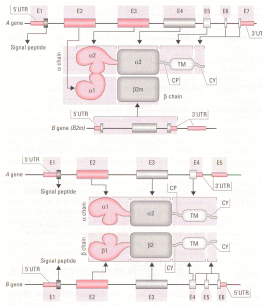
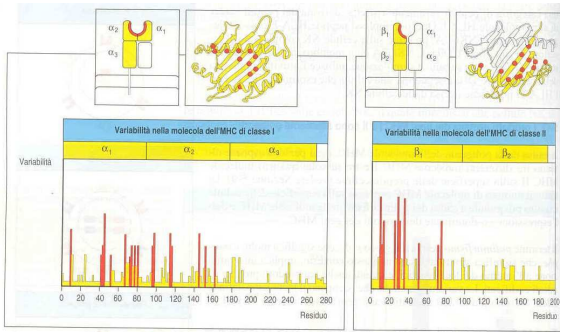


Figure 6.22 Correspondence between exons of genes and domains of proteins in the class I *MHC* system. CP, connecting peptide; CY, cytoplasmic tail; E, exon; TM, transmembrane region; UTR, untranslated region.

Figure 6.23 Correspondence between exons of genes and domains of proteins in the class II *MHC* system. CP, connecting peptide; CY, cytoplasmic tail; E, exon; TM, transmembrane region; UTR, untranslated region.

La **variabilità** delle sequenze aminoacidiche tra i diversi alleli ad un locus è diversa a seconda del dominio molecolare: è **concentrata nei domini che legano il peptide**.



Distribuzione delle differenze nucleotidiche tra alleli MHC confrontati a due a due all'esone 2

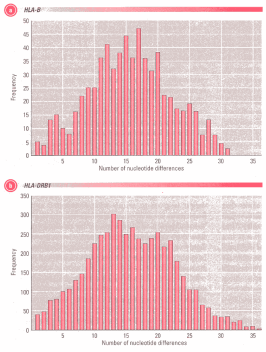


Figure 6.27 Distribution of numbers of nucleotide differences in pairwise comparison of *HLA-B* and *-DRB1* alleles (exon 2 only). The sequences of exon 2 of the known alleles at these loci were aligned, each sequence compared with all other sequences and differences counted in each combination. The y axis gives the number of combinations having the number of differences indicated on the x axis. The comparisons involved 37 *HLA-B* sequences (37 × 36 = 1332 combinations) and 101 *HLA-DRB1* sequences (101 × 100 = 10 100 combinations). (Courtesy of Colm O'hUigin.)

Mutazioni sinonime e non-sinonime a livello delle regioni di legame col peptide (esoni 2 e 3 del locus HLA-B)

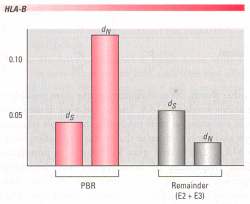


Figure 6.32 Numbers of synonymous (d_S) and non-synonymous (d_N) nucleotide substitutions per 100 sites in the peptide-binding region (PBR) and the remainder of exons 2 and 3 of the *HLA-B* locus. The numbers were calculated from pairwise comparisons of 88 *HLA-B* allelic sequences. (From Hughes, A.L. & Hughes, M.K. (1995) *Immunogenetics*, **42**, 233.)

NUMERO DI ALLELI HLA AD ALCUNI LOCI

Genetic locus	Antigen or associated specificity	Number of known alleles
HLA-A	A1 to A80	214
HLA-B	B7 to B81	425
HLA-C	Cw1 to Cw10	108
DRA	DR1 to DR18	2
DRB1		289
DQA1	DQ1 to DQ9	21
DQB1		46
DPA1	DPw1 to DPw6	19
DPB1		94

POLIMORFISMO DELL'MHC

- Gli alleli ai diversi loci MHC sono estremamente polimorfici.
- Un allele ad un locus genetico che abbia una frequenza < 0.01 è denominato "rara variante allelica".
- Un allele con una frequenza ≥ 0.01 (ma < 1) è definito come "polimorfico".
- Gli alleli ai loci MHC sono polimorfici poichè presentano sempre frequenze elevate nella popolazione.
- Il polimorfismo è concentrato negli esoni che codificano per i domini che legano il peptide e il TCR.

Nomenclature of human leukocyte antigen (HLA) loci and alleles

Nomenclature	Definition
HLA	The HLA region and prefix for an HLA gene
HLA-DRB1	A particular HLA locus (i.e., DRB1)
HLA-DRB1*13	A group of alleles that encode the DR13 antigen defined serologically by microlymphocytotoxicity or by mixed lymphocyte reactivity
HLA-DRB1*1301	A specific HLA allele
HLA-DRB1*1301N	A null allele (i.e., nonexpressed)
HLA-DRB1*13012	An allele that differs by a synonymous mutation (i.e., identical amino acid encoded by a different codon)
HLA-DRB1*1301102	An allele that contains a mutation outside the coding region
HLA-DRB1*1301102N	A null allele that contains a mutation outside the coding region

© 2003 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

2 tipi di Molecole MHC-I

classiche, MHC-Ia:

- HLA-A,-B,-C (uomo)
- H-2K,-D,-L (topo)

sono polimorfiche e legano peptidi antigenici che presentano ai TCR αβ associati a CD8

non classiche, MHC-Ib:

- CD1
- H2-M3
- MIC
- nFcR
- Rae1

Presentano polimorfismo molto limitato e spesso il solco di legame con il peptide è molto ridotto

MHC class I-related chain system (*MIC*)

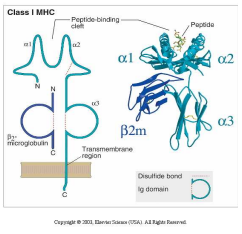
- 2 polymorphic families of MHC class I-related genes, A and B (***MICA*** and ***MICB***)
- ***MICA*** and ***MICB*** are located near the HLA-B locus on chr. 6
- ***MICA*** and ***MICB*** encode cell surface glycoproteins that do not associate to β2m
- ***MICA*** and ***MICB*** are restriction elements for intestinal γ/δ T cells and behave as cell stress molecules
- ***MICA*** is expressed on endothelial cell, keratinocytes and monocytes and not on CD4+, CD8+ and CD19+ lymphocytes
- ***Anti-MICA*** antibodies induce a prothrombotic state; anti HLA and anti MICA antibodies are associated with graft failure

Caratteristiche degli antigeni riconosciuti dai linfociti T

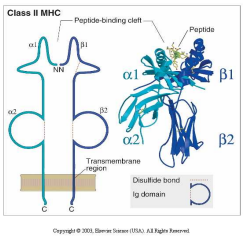
Caratteristiche degli antigeni riconosciuti dai linfociti T	spiegazione
La maggior parte dei linfociti T riconosce peptidi e nessuna altra molecola	Alle molecole MHC si legano solo peptidi
I linfociti T riconoscono peptidi lineari e **non** determinanti conformazionali di antigeni proteici	I peptidi lineari si legano ai solchi delle molecole MHC, e la conformazione proteica è perduta durante la generazione di questi peptidi
I linfociti T riconoscono antigeni cellulo-associati, **non** antigeni solubili	I recettori T (TCR) riconoscono solo forme MHC-simili, e le molecole MHC sono proteine di membrana che legano stabilmente peptidi e li presentano sulla superficie cellulare
I T CD4+ e CD8+ riconoscono preferenzialmente antigeni selezionati dal pool extracellulare e citosolico, rispettivamente	Le vie di assemblaggio delle molecole MHC garantiscono che le molecole MHC-II leghino e presentino peptidi derivati da proteine extracellulari captati in vescicole nelle APC e che le molecole MHC-I leghino e presentino peptidi derivati da proteine citosoliche. Le molecole CD4 e CD8 si legano a regioni non-polimorfiche delle molecole MHC-II ed MHC-I, rispettivamente

Le molecole MHC sono i recettori delle APC che legano l'antigene proteico processato in peptidi e lo presentano al TCR

Struttura schematica delle molecole MHC:



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

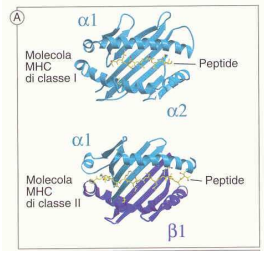


Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

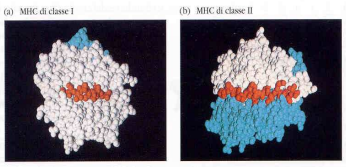
Rappresentazione schematica delle tasche di legame col peptide antigenico di MHC-I e MHC-II

MHC-I: peptide di 8-10 AA

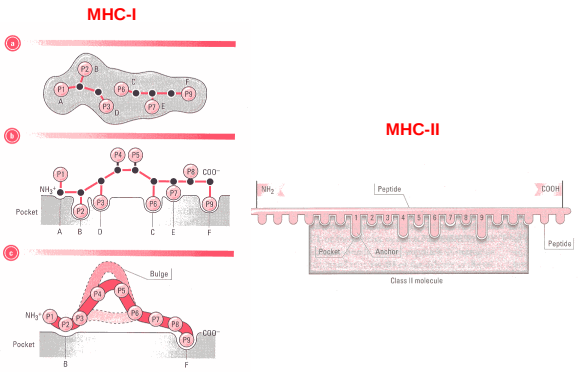
MHC-II: peptide anche di più di 30 AA



I loci genetici che codificano per MHC-I e MHC-II sono molto numerosi e presentano un polimorfismo molto elevato, che permette di presentare un numero enorme di peptidi diversi



Schema dell'interazione MHC-peptide



Caratteristiche delle interazioni peptide-MHC:

- le molecole MHC hanno una certa promiscuità nel legame col peptide;

-ogni molecola MHC-I o -II possiede una sola tasca di legame con il peptide, che può ospitare, in momenti diversi, molti peptidi differenti, ma con alcune caratteristiche strutturali in comune ;

- la fine specificità del riconoscimento antigenico è dovuta prevalentemente alla selettività del TCR;

- il legame dei peptidi alle molecole MHC è un'interazione non covalente tra residui AA del peptide e residui AA della tasca della molecola MHC, saturabile a bassa affinità, con bassi tassi di associazione e di dissociazione;

-le molecole MHC di un individuo non distinguono tra peptidi estranei (es. da Ag microbici) e peptidi self (= da Ag derivati da proteine proprie.

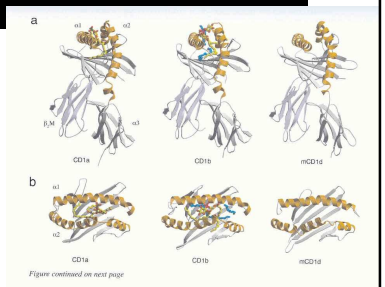
MOLECOLE CD1 E PRESENTAZIONE DI ANTIGENI DI NATURA LIPIDICA

5 geni :
CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E (crom. 1 umano, q23.1)
Polimorfismo molto limitato

5 proteine:
CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e

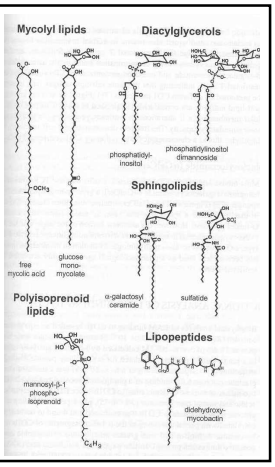
Si associano generalmente alla β2 m e a lipidi

- CD1a, CD1b e CD1c legano principalmente lipidi microbici
- CD1d sembra legare lipidi self

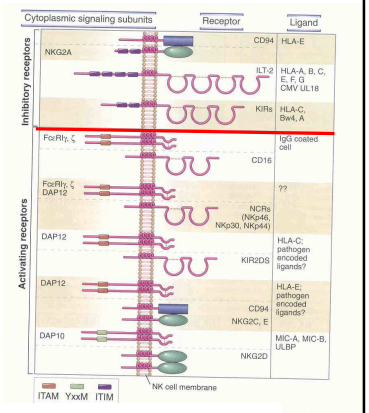
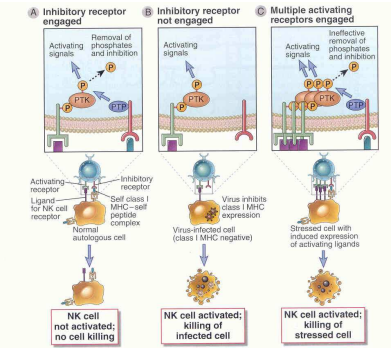


ESEMPI DI ANTIGENI PRESENTATI DAL CD1

- microbici lipidici e lipopeptidici
  (lipidi micolici, fosfatidilinositol mannoside, lipoarabomannano)
- lipidi self
  (fosfatidilinositolo, fosfatidilglicerolo)



MHC molecules as ligands of inhibitory or activatory receptors of NK cells



NK activation/inhibition